

Periodic synchronous discharge を呈し Creutzfeldt-Jakob 病との鑑別を要した橋本脳症の 1 例

村松 倫子¹⁾ 濱野 忠則^{1)*} 白藤 法道¹⁾
松永 晶子¹⁾ 井川 正道¹⁾ 米田 誠¹⁾

要旨：症例は 57 歳男性である。精神発達遅滞を有する。1 年 4 ヶ月前より性格変化が出現し、無言・無動症となった。痙攣重積状態となり入院した。脳波で periodic synchronous discharge をみとめ、脳 MRI 拡散強調画像で両側前頭葉皮質・視床・右島に高信号域をみとめたため、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）がうたがわれた。しかし、甲状腺自己抗体および抗 N 末端 α -enolase 抗体が陽性であり、ステロイドにて臨床症状、脳波・MRI 所見の明らかな改善をみとめたため橋本脳症と診断した。CJD をうたがう症例では、橋本脳症も必ず鑑別することが重要と考えられた。

（臨床神経 2013;53:716-720）

Key words：橋本脳症、periodic synchronous discharge、Creutzfeldt-Jakob 病、抗 N 末端 α -enolase 抗体、ステロイド療法

はじめに

橋本脳症は、甲状腺機能正常の橋本病に合併する脳症で、意識障害・痙攣・動揺性または進行性の認知機能低下などの急性脳症を呈し¹⁾、ステロイドが有効である。一方、Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）は性格変化、異常行動、知能低下で発症ししだいに寝たきりとなる致死的疾患で、現状では有効な治療法がない。

今回、脳波上 periodic synchronous discharge（PSD）を呈し、脳 MRI 拡散強調画像（DWI）で、両側前頭葉皮質・視床・右島に高信号をみとめ、CJD と鑑別を要した橋本脳症の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：57 歳、男性

主訴：痙攣重積状態

既往歴：精神発達遅滞。

家族歴：両親がいとこ婚。類症者なし。

現病歴：精神発達遅滞があり施設に入所中だが、自力歩行・簡単な会話は十分可能であり、家族も認識できていた。1 年 4 ヶ月前から暴言、および暴力をふるうなどの性格変化、行動異常が出現し、近医精神科に入退院をくりかえすようになった。しだいに活動性が低下し、発語もなくなり寝たきりになり、家族も認識できなくなった。食物の認識も悪くなり、

嚥下障害が出現し、ゼリー食を何とか摂取できるが、摂取量は非常に不足するようになった。1 ヶ月前から無言・無動症になった。2008 年 9 月下旬、痙攣重積状態となり入院となった。

入院時所見：身長 160 cm、体重 35.2 kg、BMI 13.75 kg/m²、体温 36.6°C、血圧 93/58 mmHg、心拍数 95/分・整、SpO₂ 100%（10 l 酸素下）、意識 JCS 100、右上下肢に浮腫、肛門直上に約 2 cm の褥瘡、著明なういそうをみとめた他に一般身体所見に異常をみとめなかった。30 分に 1 回程度の 30～60 秒持続する左半身・顔面の部分発作をみとめ、ときに二次性全般化した。発作間欠期に下肢にミオクローム様の不随意運動をみとめた。瞳孔・対光反射は正常、追視はみとめなかった。両上下肢は弛緩性麻痺、腱反射は消失しており、Babinski 反射・Chaddock 反射は右で陽性であった。

検査所見：血液検査は、電解質、腎機能は正常、貧血、肝機能障害、蛋白・脂質低値をみとめた。副腎機能・膠原病や血管炎に関連する異常をみとめなかった。甲状腺機能は正常、抗 TG 抗体 3.8 U/ml、抗 TPO 抗体 32.3 U/ml と陽性であった。脳脊髄液検査の細胞数と蛋白は正常、入院 3 日目の頭部 MRI で、DWI で両側前頭葉皮質・視床・右島に高信号域をみとめ（Fig. 1C, E）、入院 5 日目の脳波では、持続性に PSD をみとめた（Fig. 1A）。入院 10 日目の IMP-SPECT では、両側基底核と両側前頭底部で血流が低下していた。

経過：部分発作はフェニトイン 250 mg/day では抑制困難で、バルプロ酸 300 mg/day を追加し、数日で消失した。高齢発症の症候性てんかんと考えたが、膠原病や頭蓋内感染症、脳卒中、代謝性疾患は否定的であった。進行する認知機能障

*Corresponding author: 福井大学医学部附属病院神経内科〔〒 910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3〕

¹⁾ 福井大学医学部附属病院神経内科

（受付日：2012 年 9 月 26 日）

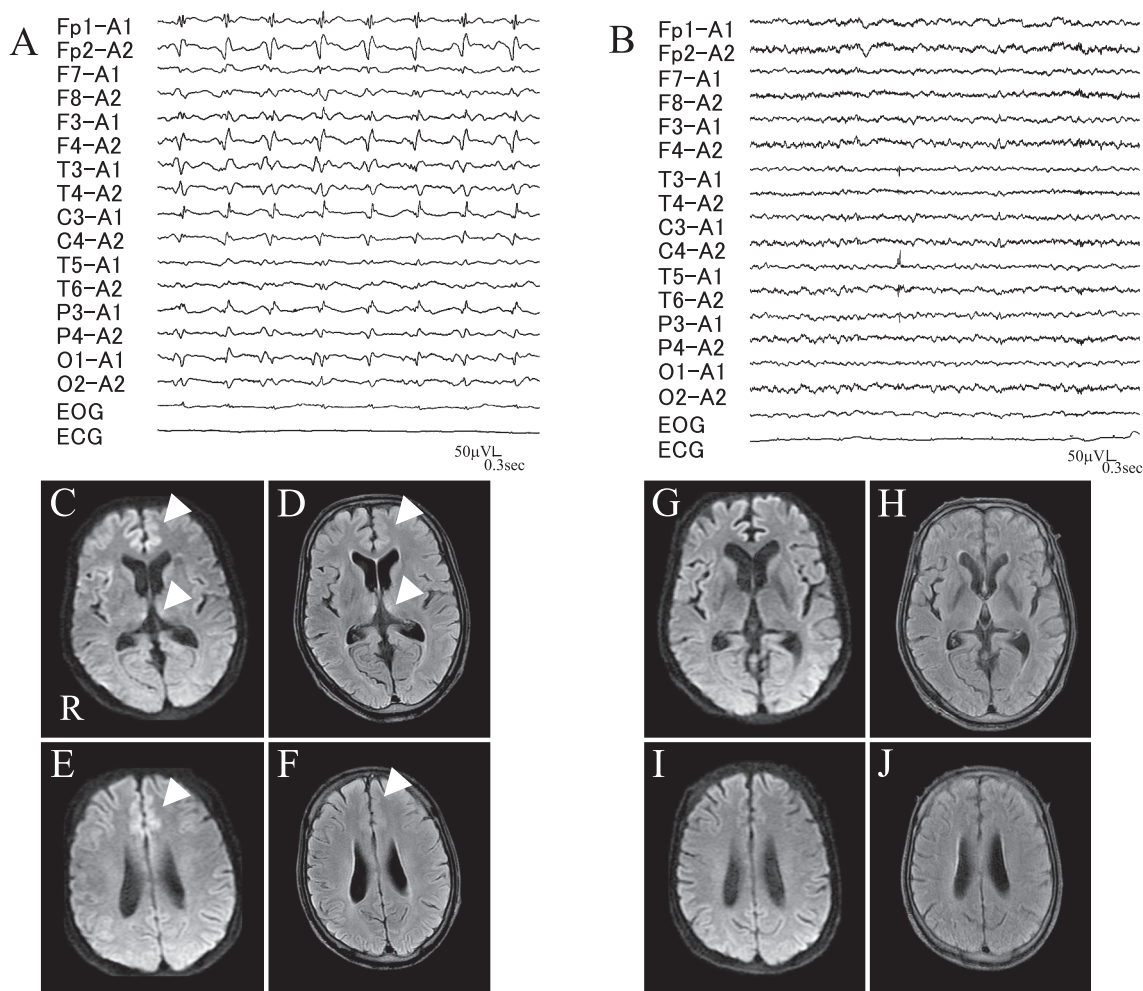


Fig. 1 EEG and MRI findings before and after steroid therapy.

The EEG study on admission showed periodic synchronous discharge (PSD), and alpha wave suppression (A). The PSD disappeared after steroid administration (B). C to J were brain MRI findings before (C to F) and after steroid therapy (G to J). Brain MRI showed high-intensity signals, thalamus (arrow), bilateral frontal cortex (arrow), and right insula on diffusion weighted-imaging (DWI) (3T; TR 6,000 ms, TE 75.9 ms, b value = 1,000 s/mm²) (C, E) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging (Axial, TR 10,002 ms, TE 121.1 ms) (D, F), before treatment. After steroid pulse therapy, these high-intensity signals disappeared (G to J). G and I are DWI (3T; TR 6,000 ms, TE 67.4 ms b value = 1,000 s/mm²), and H and J are FLAIR (Axial, TR 10,002 ms, TE 120.9 ms) imaging.

害と、頭部 MRI-DWI で両側前頭葉皮質、および視床に高信号を、脳波で PSD をみとめたことから、CJD をうたがった。脳脊髄液 14-3-3 蛋白は陽性だったが、プリオン蛋白遺伝子は正常多型であった。甲状腺機能は正常であったが、抗甲状腺抗体、抗 N 末端 α -enolase (NAE) 抗体¹⁾²⁾ が陽性であり、MRI で CJD に典型的な前方基底核の異常信号³⁾ を欠くことから、橋本脳症の可能性も考え、入院 21 日目よりメチルプレドニゾロン 500 mg/day を 3 日間点滴した後、プレドニゾロン 35 mg/day (1 mg/kg/day) を投与し、漸減した。ステロイド開始後 3 日後、意識レベルは清明になり、追視ができるようになり、呼びかけに笑顔が出現するようになった。家族も認識できるようになり、攻撃性もみられなくなった。

上肢の自発的な動きもみとめ、全介助ではあるが、ゼリー食の経口摂取が十分量可能になった。MRI-DWI の高信号 (Fig. 1G, I)、および脳波の PSD は消失し、基礎波が出現した (Fig. 1B)。臨床経過、諸検査結果から橋本脳症と診断した。

考 察

本症例は、進行性の認知機能低下・人格変化、意識障害、ミオクローヌ発作にて発症し、脳波上 PSD をみとめ、孤発性 CJD 様の臨床症状を呈した。甲状腺機能には問題なかったが、抗甲状腺抗体が陽性であり、さらに抗 NAE 抗体¹⁾²⁾ も陽性であった。ステロイドに良好な反応性を示したため、

Table 1 Previous cases of Hashimoto's encephalopathy presenting periodic synchronous discharge like abnormalities in EEG.

Reporter	Age/sex	Clinical features				Laboratory findings and imaging studies					Responsiveness for immunotherapy	
		Unconsciousness	Dementia	Myoclonus	Seizure	anti-thyroid Abs	anti-NAE Ab	EEG	High intensity areas in MRI	14-3-3 protein		Prion gene
Henchey et al. ⁹⁾	68/F	+	+	+	+	Microsomal	N.D.	Triphagic wave	–	N.D.	N.D.	Good
Henchey et al. ⁹⁾	68/F	+	–	–	–	Microsomal	N.D.	Triphagic wave	–	N.D.	N.D.	Good
Wilhelm- Gößling et al. ⁶⁾	58/F	+	+	+	N.D.	TPO/TG	N.D.	Triphagic wave	N.D.	N.D.	N.D.	Good
de Cerqueira et al. ⁷⁾	68/F	+	+	+	+	TPO	N.D.	Triphasic wave	–	N.D.	N.D.	Good
Sakurai et al. ⁵⁾	76/F	–	+	+	+	TPO/TG	+	PSD	– (DWI) deep white matter; BG (T ₂ WI)	–	normal polymorphism	Good
Izumi et al. ³⁾	35/F*	+	–	–	+	TPO/TG/ Microsomal	N.D.	PSD	hippocampus, insula, pons (DWI)	N.D.	N.D.	Good
Kawamura et al. ⁸⁾	75/F	+	–	–	+	TPO	N.D.	PSD	–	N.D.	N.D.	Good → no response
Our case	57/M	+	+	+	+	TPO/TG	+	PSD	frontal cortex, cingulate, insula, thalamus (DWI)	+	normal polymorphism	Good
sporadic CJD		+	+	+	less	no specificity	–	Slow wave → PSD	cortex, BG (caudate, putamen) (DWI)	+/–	codon 129 MM1, MM2, VV1, VV2, MV1, MV2	No response

CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, Abs: antibodies, anti-NAE Ab: anti-NH₂ terminal of α-enolase autoantibody, PSD: Periodic synchronous discharge, DWI: diffusion weighted imaging, BG: basal ganglia, T₂WI: T₂ weighted imaging, N.D.: not described, MM: methionine/methionine, VV: valine/valine, MV: methionine/valine. * Clinical diagnosis was Limbic encephalitis.

橋本脳症と診断した。

CJD 類似の臨床症状をきたす橋本脳症の既報告^{3)~7)}では、認知症や人格変化、ミオクロスムス、錐体路・錐体外路徴候、失調を有し、MRI は正常、あるいは非特異的变化であればあいが多い。本例は MRI-DWI にて CJD をうたがわせる大脳皮質の異常信号をみとめた点が既報告例と大きくことなる点である。また、PSD 様の異常脳波所見を呈する橋本脳症という観点では、CJD 様の臨床症状を呈するもの^{5)~7)}以外に辺縁系脳症³⁾、あるいは意識障害のみ⁹⁾の症状を呈するものなど、臨床型にはバリエーションがみられた (Table 1)。なお、女性に圧倒的に多く、全例でステロイドが有効であるという共通点がみられた。

本症例の MRI 上の高信号は、痙攣重積状態を反映した可能性は否定できないが、意識障害は抗てんかん薬のみでは改善せず、ステロイド投与後はじめて改善したため、痙攣重積状態の影響だけではないものと判断した。さらに、本症例は SPECT 上、前頭葉皮質に血流低下をみとめており、発作焦点の血流が増加する痙攣重積状態とはことなる所見であった。本例の MRI の異常信号は、CJD をうたがわせる所見であったものの典型例でみられる尾状核、被殻をはじめとする前方基底核の異常信号¹⁰⁾をみとめなかったことが一つの契機となり、他の疾患の可能性もうたがいが橋本脳症と診断することができた。

脳波にて PSD を呈する疾患として、CJD 以外にもアルツハイマー病、無酸素性脳症、肝性脳症などが考えられるが、橋本脳症も必ず鑑別に入れる必要がある。よって、脳波上 PSD を呈する症例の診断に際しては必ず抗甲状腺抗体も測定すべきと考えられた。

本論文の要旨は第 27 回日本神経治療学会 (2009 年 6 月、熊本) にて報告した。

謝辞：脳脊髄液中 14-3-3 蛋白を測定していただきました長崎大学医学部第一内科の佐藤克也先生、プリオン遺伝子を解析していただきました東北大学大学院医学系研究科 附属創生応用医学研究センター プリオン蛋白研究部門 CJD 早期診断・治療法開発分野の北本哲之先生に深謝申し上げます。本論文のご校閲を賜りました大田記念病院 栗山 勝先生、滋賀県済生会病院神経内科 藤井明弘先生、および画像所見につきご指導くださいました福井大学医学部放射線医学講座 木村浩彦先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 栗山 勝, 藤井明弘, 米田 誠. 橋本脳症の臨床病態. *Annual Review 神経* 2005;2005:221-229.
- 2) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of α -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2005;162:130-136.
- 3) 泉 裕美, 吉川眞由美, 真田 充ら. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した橋本脳症の 1 症例. *臨床脳波* 2010;52:359-364.
- 4) Seipelt M, Zerr I, Nau R, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:172-176.
- 5) 櫻井岳郎, 田中優司, 香村彰宏ら. Creutzfeldt-Jakob 病と類似の臨床経過を示した Basedow 病を伴った橋本脳症の 1 例. *Brain Nerve* 2008;60:559-565.
- 6) Wilhelm-Gößling C, Weckbecker K, Brabant EG, et al. Autoimmunenzephalopathie bei Hashimoto-Thyreoiditis: Eine Differentialdiagnose bei progressivem Demenzsyndrom. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123:279-284.
- 7) de Cerqueira AC, Bezerra JM, de Magalhães GC, et al. Hashimoto's encephalopathy with clinical features similar to those of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:903-905.
- 8) 河村美巴子, 大熊泰之. Creutzfeldt-Jakob 病類似の周期性同相性放電を呈した橋本脳症疑い例. *内科* 2010;105:165-166.
- 9) Henchey R, Cibula J, Helveston W, et al. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1995;45:977-981.
- 10) Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology* 2011;76:1711-1719.

Abstract

**Hashimoto's encephalopathy presenting periodic synchronous discharge,
as a differential diagnosis for Creutzfeldt-Jakob disease**

Tomoko Muramatsu, M.D.¹⁾, Tadanori Hamano, M.D.¹⁾, Norimichi Shirafuji, M.D.¹⁾,
Akiko Matsunaga, M.D.¹⁾, Masamichi Ikawa, M.D.¹⁾ and Makoto Yoneda, M.D.¹⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

Here, we report a case of Hashimoto's encephalopathy (HE) mimicking Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). A 57-year-old man was admitted to our hospital for status epilepticus. He had gradually presented personality change over the last two years. On admission, he was in state of akinetic mutism. He exhibited seizures on the left side of his body, including the face, and intermittent myoclonic movement. Routine laboratory tests showed no abnormalities, including thyroid functions. An EEG study showed typical periodic synchronous discharge (PSD). Brain MRI showed high-intensity areas in the bilateral frontal cortex, thalamus, and right insula on diffusion-weighted imaging (DWI). So, initially, sporadic CJD was suspected. However, there were no abnormalities in the caudate or putamen on MRI. Anti-TG and anti-TPO antibodies, as well as anti-NAE antibody were all positive. He was administered methylpredonisolone pulse therapy. Subsequently, his consciousness levels and EEG and MRI findings markedly improved. So, he was finally diagnosed with HE. HE should be considered in patients with PSD on EEG, even if the patients have typical MRI abnormalities of CJD. Anti-thyroid antibodies should be examined in such patients.

(Clin Neurol 2013;53:716-720)

Key words: Hashimoto's encephalopathy, periodic synchronous discharge, Creutzfeldt-Jakob disease, anti-NAE antibody, steroid therapy
